



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"

TITULO:

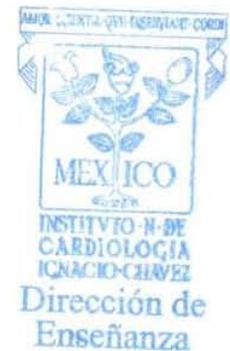
**"SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DEL USO DE DIPIRIDAMOL EN
PACIENTES CON DISFUNCIÓN SISTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO
EN EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA NUCLEAR".**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
CARDIOLOGIA CLÍNICA**

**PRESENTA:
DR. ARTURO ARZATE RAMÍREZ**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA:
E. en CC. DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ**

**ASESOR DE TESIS:
E. en CC. DRA. NILDA GLADYS ESPÍNOLA ZAVALA**



Ciudad de México. Agosto del 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

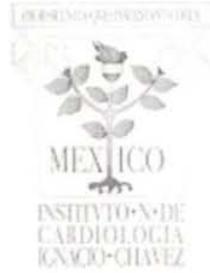


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

TESIS DE TITULACION DE CARDIOLOGIA CLINICA

**"SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DEL USO DE DIPIRIDAMOL EN
PACIENTES CON DISFUNCIÓN SISTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO
EN EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA NUCLEAR".**

Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Dra. Nilda Gladys Espínola Zavaleta
Director de Tesis
Médico Adscrito al servicio de Medicina Nuclear
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Dr. Arturo Arzate Ramírez
Residente de Tercer año de Cardiología Clínica-Tesista
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



*Para mis padres por su compañía, cariño
y apoyo incondicional; y para mi esposa
Daniela, por su amor y comprensión.*

ÍNDICE

I.	MARCO TEÓRICO	1
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
III.	OBJETIVOS	4
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS	4
V.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	12
VI.	RESULTADOS	12
VII.	DISCUSIÓN	15
VIII.	LIMITACIONES Y CONSIDERACIONES	17
IX.	CONCLUSIONES	17
X.	BIBLIOGRAFÍA	18

I. MARCO TEORICO

La prueba de esfuerzo se ha usado por muchos años con propósitos diagnósticos en pacientes con síntomas sugerentes de cardiopatía isquémica y para fines pronósticos y de estratificación de riesgo en pacientes con enfermedad coronaria (EC) conocida. Sin embargo la prueba de esfuerzo tiene poco valor diagnóstico en pacientes que no alcanzan una adecuada frecuencia cardiaca y presión arterial debido a limitación física cardiaca o no cardiaca. En estos pacientes debe considerarse la realización de prueba de estrés farmacológico con imágenes de perfusión miocárdica. (Henzlova, Duvall, Einstein, Travin, & Verberne, 2016)

Los fármacos vasodilatadores son los agentes más estudiados y usados en la actualidad en combinación con las imágenes de perfusión miocárdica. Aumentan el flujo sanguíneo y por lo tanto el grado heterogeneidad del flujo durante la hiperemia inducida en pacientes con enfermedad coronaria de una forma mayor que la dobutamina. Sin embargo, se consideran agentes de segunda línea después de la dobutamina para obtener imágenes de la función del ventrículo izquierdo. (Csanz & Csanz, n.d.)

La adenosina endógena es normalmente producida en el músculo liso vascular del miocardio y en las células endoteliales uniéndose a los receptores ubicados en la membrana celular del músculo liso. Cuando la adenosina se une a su receptor, produce vasodilatación coronaria por la activación de la adenilciclasa que provoca la apertura de los canales de potasio. La apertura de estos canales en el músculo liso vascular hiperpolariza la célula e inhibe el potencial de los canales de calcio, liberando el calcio intracelular y produciendo relajación. La adenosina puede reingresar a las células endoteliales, músculo liso o eritrocitos donde es fosforilada por la adenosina-quinasa a adenosina-monofosfato, o inactivada por desaminación, o bien incorporada a otras moléculas. (Beretta & Mut, 2009)

Actualmente hay tres agentes vasodilatadores coronarios disponibles: dipiridamol, adenosina y regadenoson. (Fig. 1). La adenosina exógena y su análogo (regadenoson) funcionan produciendo la estimulación de los receptores A_{2A} . El dipiridamol inhibe las enzimas fosfodiesterasas que descomponen el AMPc e inhibe la recaptación celular de la adenosina endógena, actuando indirectamente como un agonista de la adenosina y produciendo vasodilatación coronaria y periférica (receptor A_{2B}). El efecto de la adenosina sobre otros receptores, es responsable de algunos de los efectos adversos de estos medicamentos, como lo es el Bloqueo AV (receptor A_1) y broncoespasmo (A_3). (Henzlova et al., 2016)

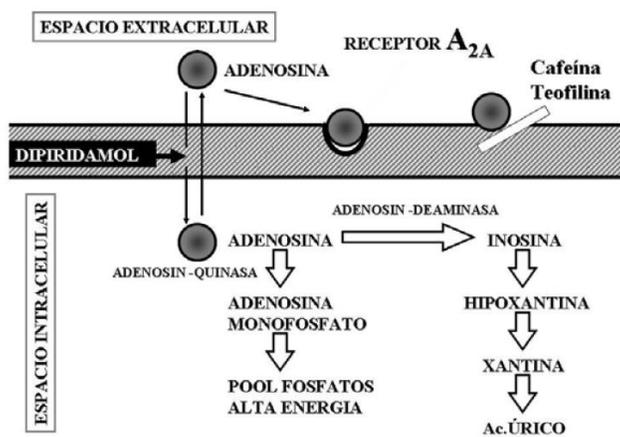


Figura 1. Mecanismo de acción de los fármacos vasodilatadores. Adaptado de Beretta & Mut, 2009

Las xantinas ejercen una acción competitiva a nivel de los receptores de adenosina, llegando a bloquear los efectos de ésta si han sido administradas previamente, o bien a desplazarla de los receptores actuando como un verdadero antídoto. La aminofilina (una xantina) debe estar disponible durante la prueba para la reversión de los efectos secundarios indeseables de los vasodilatadores.

Tanto la adenosina como el dipiridamol pueden incrementar el flujo coronario de 3.8 a 7 veces respecto a los niveles basales en los territorios provistos de arterias coronarias normales, esto sin incrementar el consumo de oxígeno por el miocardio. Lo anterior genera un desbalance de la perfusión entre los territorios arteriales normales y anormales, ya que estos presentan diferente capacidad de dilatación.

La eficacia diagnóstica de los Estudios de Perfusión Miocárdica (EPM) con adenosina y dipiridamol es elevada y tienen la ventaja de permitir identificar áreas de potencial isquemia de forma simple, así como de proporcionar una estimación semicuantitativa de la severidad y extensión de la regiones hipoperfundidas del miocardio. Así mismo, su uso se ha extendido a la estratificación de riesgo en pacientes con EC conocida o sospechada, después de un Infarto Agudo de Miocardio (IAM) y para la evaluación previa de cirugía no cardíaca en pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular. Todos los agentes farmacológicos usados en EPM poseen un valor diagnóstico bien documentado; para el dipiridamol se ha calculado una sensibilidad del 97% y una especificidad del 89% (Beretta & Mut, 2009). En pacientes con una adecuada indicación para la realización de un EPM, el hallazgo de un estudio de perfusión normal le confiere un pronóstico benigno con una tasa anual de eventos cardíacos del orden de 1%.

PROTOCOLO DE ESTRÉS CON DIPIRIDAMOL

Los pacientes que se someterán a estrés farmacológico con dipiridamol deben de abstenerse de ingerir alimentos, bebidas y medicamentos que contengan cafeína durante un mínimo de 12 horas antes del examen y preferiblemente, durante 24 horas. Si consumen dipiridamol vía oral, se debe interrumpir el medicamento durante un mínimo de 24 horas previas al estrés farmacológico. (Anagnostopoulos et al., 2003)

La hiperemia provocada por el dipiridamol dura más de 50 minutos. La máxima vasodilatación después de la administración del fármaco ocurre aproximadamente a los 6.5 minutos de iniciada la infusión. La vida media del dipiridamol es de aproximadamente 30-45 minutos. (Pagnanelli & Camposano, 2017). Se metaboliza en el hígado y se excreta por la bilis.

El dipiridamol se administra vía intravenosa durante 4 minutos a una dosis de 0.56 mg/Kg (Fig. 2). El radiotrazador se inyecta vía intravenosa de 3 a 5 minutos posterior al término de la infusión del vasodilatador. En caso de requerir reversión del efecto del dipiridamol, se puede administrar aminofilina (50 – 250 mg intravenoso al menos 1 minuto después de la inyección del radiotrazador).

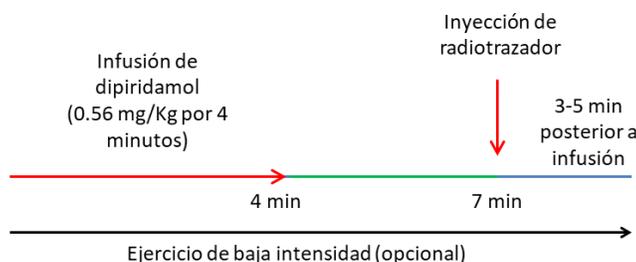


Figura 2. Protocolo de infusión de dipiridamol

Pacientes ambulatorios pueden realizar ejercicio de baja intensidad (ej. Banda a 0% a 2.73 Km/h) durante 4 a 6 minutos poco después de completar la infusión de dipiridamol. El radiotrazador es administrado durante este ejercicio de baja intensidad, y se continúa por 2 minutos más para permitir la captación del radiotrazador por el miocardio. Esto reduce significativamente los efectos adversos y mejora la calidad de las imágenes. El estrés con dipiridamol debe considerarse en paciente con Bloqueo de la Rama Izquierda del Haz de His (BRIHH) ya que se asocia a una reducción de los artefactos en las imágenes de perfusión del septum interventricular en comparación con la prueba de esfuerzo.

EFFECTOS ADVERSOS Y SEGURIDAD DEL USO DE DIPIRIDAMOL

La incidencia de complicaciones graves en series grandes de pacientes que se sometieron a estrés farmacológico con dipiridamol, es muy cercana a la reportada con la prueba de esfuerzo o estrés en banda. (Bigi, 1996). Incluso cuando se administra una dosis 50% mayor de dipiridamol como ocurre en la realización de ecocardiograma con estrés (Dipiridamol a 0.84mg/kg), la tasa de efectos adversos serios es similar. (Leppo, 1994)

El estudio de dipiridamol en EPM es útil y seguro en pacientes con un infarto de miocardio reciente, ya que pueden ser realizados con seguridad a las 24-48 horas después del evento agudo. (Heller, Brown, Landin, & Haber, 1997)

La frecuencia de aparición de efectos adversos varía en las series reportadas. Del 25 al 80% de los pacientes presentan algún efecto adverso al dipiridamol. Igualmente el evento adverso más frecuente varía según la serie revisada, pero es constante la aparición de cefalea, mareo y dolor torácico como las comunes. La frecuencia de complicaciones no cardíacas severas como el broncoespasmo (0.15% de los estudios) es baja. Se ha demostrado que el dipiridamol es igual de seguro tanto para hombres como para mujeres, siendo la cefalea más frecuente en las últimas. (Meyers, Topham, Ballow, Totah, & Wilke, 2002) Sin embargo, en un estudio se mostró una tendencia a tener mayor riesgo de efectos adversos en mujeres y jóvenes. La duración de los efectos adversos no fue significativamente diferente para el sexo y la edad. (Lee, Huang, Peng, & Hu, 2017)

Los eventos adversos cardiovasculares incluyen angina, depresión del segmento ST y arritmias. La presentación de angina junto con depresión del segmento ST es menos frecuente que la presencia de defectos de perfusión, sin embargo, generalmente su presentación implica la presencia de isquemia miocárdica. El dolor torácico por sí solo, no es un marcador útil de isquemia. (Iskandrian, Heo, Askenase, Segal, & Auerbach, 1988). La evidencia electrocardiográfica de isquemia es poco frecuente con esta forma de estrés, y por lo general se presenta en aquellos con enfermedad arterial coronaria multivaso grave que depende de flujo colateral. (Csanz & Csanz, n.d.)

La frecuencia de angina se ha reportado entre 18 al 42% de los pacientes (20% en promedio). La depresión del segmento ST se observa entre el 3 al 20% (promedio de 8%) y hasta el 19% de los pacientes presenta arritmias. (Homma, Gilliland, Guiney, Strauss, & Boucher, 1987). Los casos de bloqueo AV no sobrepasa el 2% de los pacientes. El infarto agudo de miocardio fatal (0.0001%) y no fatal (0.05%) desencadenados por el estrés farmacológico con dipiridamol son extremadamente raros. Casos esporádicos de Ataque Isquémico Transitorio (AIT) se han reportado (Travin & Wexler, 1999). Por lo último alrededor del 5% de los pacientes presenta hipotensión arterial transitoria.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La realización de Estudios de Perfusión Miocárdica es frecuente en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” y en general en centros médicos de referencia con la especialidad de Cardiología.

Durante el periodo que abarca desde Noviembre del año 2016 hasta Octubre de 2018, se realizaron en total 5,447 estudios de perfusión miocárdica con estrés en el INC. El 52.8% fueron realizados con estrés farmacológico con dipiridamol, mientras que el 47.2% fueron realizados con prueba de esfuerzo en protocolo de Bruce. El número de pacientes en que se encontró un fracción de expulsión del ventrículo izquierdo reducida ($\leq 40\%$) fue 901, y en este grupo el 67.3% de los estudios fueron realizados con estrés con dipiridamol.

Por lo tanto, el dipiridamol es el protocolo de estrés más frecuente no solo de todos los EPM realizados en nuestro instituto, sino también es el más frecuente en pacientes con FEVI reducida. Por lo anterior resulta importante investigar si el grupo de pacientes con fracción de expulsión reducida en quienes se administra infusión de dipiridamol como forma de estrés farmacológico, están en riesgo de presentar mayor número de complicaciones cardiovasculares.

III. OBJETIVOS

Describir las características clínicas y complicaciones cardiovasculares en los pacientes sometidos a estrés farmacológico con dipiridamol en el departamento de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Cardiología, y determinar si el grupo de pacientes con fracción de expulsión reducida se encuentra en mayor riesgo de presentar efectos adversos cardiovasculares. También se analizará cuáles son los predictores para la presentación de complicaciones cardiovasculares.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, observacional, longitudinal, descriptivo, analítico, en donde la información fue obtenida de los reportes de los estudios de perfusión miocárdica realizados en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” en el periodo de tiempo que va del 1 de Noviembre de 2016 hasta el 31 de Octubre de 2018. La información fue complementada con las notas médica del expediente electrónico en caso de ser necesario.

POBLACIÓN

Como ya se comentó se realizaron 5,447 Estudios de Perfusión Miocárdica en el periodo que abarca desde el 1 de Noviembre de 2016 al 31 de Octubre de 2018 (Fig. 3). Se excluyeron 2,570 estudios por haber sido realizados con estrés en banda. Del grupo con estrés farmacológico con dipiridamol, se excluyeron 87 por no haberse realizado el cálculo de FEVI principalmente por el inadecuado reconocimiento de los bordes endocárdicos. Nuestra muestra final se compuso 2790 pacientes.

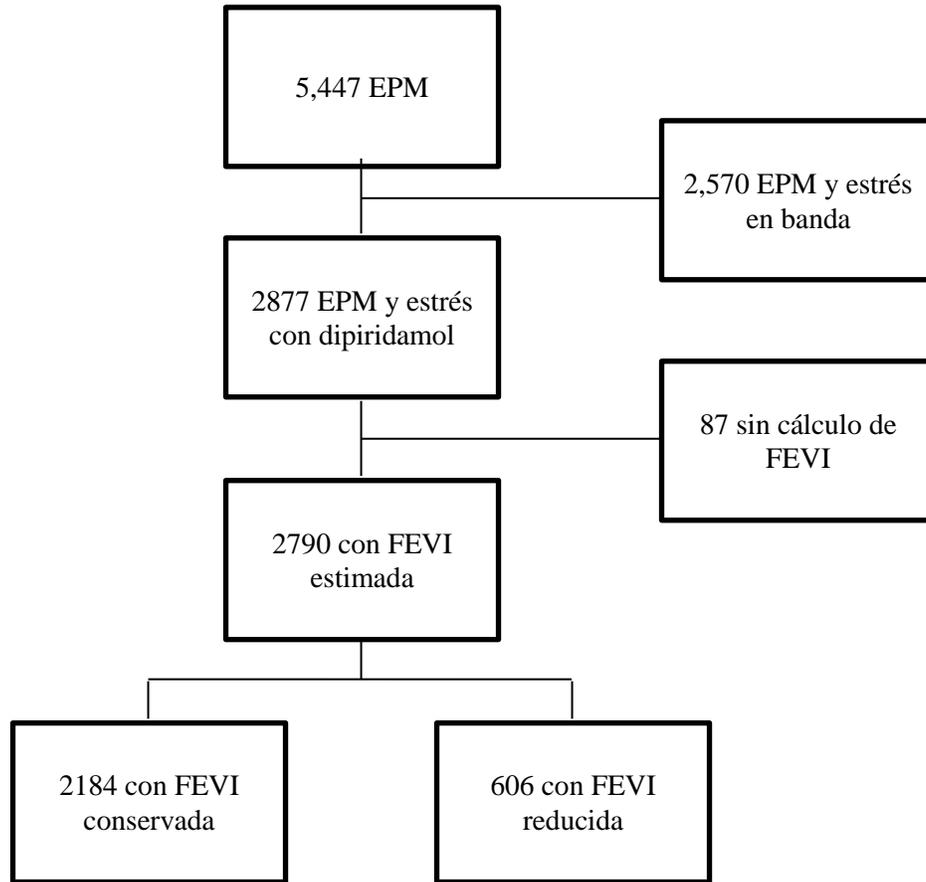


Figura 3. Inclusión y exclusión de pacientes en quienes se realizó EPM

LUGAR DE ESTUDIO

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Edad mayor o igual a 18 años
- Que se haya realizado Estudio de Perfusión Miocárdica y estrés farmacológico con dipyridamol
- Que se haya realizado el cálculo de la Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo como parte del estudio
- Se incluyeron estudios que ocuparon ya sea el radiotrazador Talio (Tl-201) o Tecnecio (Tc-99m)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Interferencia de la eliminación del radiotrazador con la interpretación del estudio

DEFINICIONES

Se consideró presente un factor de riesgo cardiovascular si el paciente refirió el antecedente de diagnóstico del mismo, si fue mencionado en su Historia Clínica y/o solicitud del EPM, o si fue demostrado por resultado de estudio previo ya sea laboratorio o gabinete. Se consideraron negativos los antecedentes mencionados como probables.

En la variable de dislipidemia, se incluyó hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y/o hipoalfalipoproteinemia.

En cuanto a cardiopatía isquémica previa o conocida se consideró positivo si se documentó el diagnóstico, tiene estudio de perfusión miocárdica previo con infarto o isquemia, cuenta con angiografía coronaria con lesiones significativas, o ha sido tratado de forma intervencionista o quirúrgica previamente. Para fines del estudio, se consideró infarto reciente si sucedió en los últimos 7 días.

Respecto a tabaquismo y consumo de drogas, se consideró positivo independiente de la cantidad y si es un consumo activo o inactivo. En cambio, en alcoholismo se consideró positivo si el consumo afectó o afecta su vida social.

En otras comorbilidades clínicas, en el apartado de enfermedad vascular cerebral se incluyó el evento isquémico, hemorrágico y el antecedente de ataque isquémico transitorio. En enfermedad renal crónica, se incluyó desde estadio KDIGO 2 o mayor. Valvulopatías se consideró presente solo si el grado de afección se reportó como grave y/o la presencia de válvula cardiaca protésica. Cardiopatías congénitas se consideró positivo independiente de si es corregida o no corregida, incluyendo aorta bivalva.

Los motivos de realizar el estrés farmacológico y no en banda se dividieron en varias opciones: 1) BRIHH, ritmo de marcapasos o trastornos importante de la conducción intraventricular y/o repolarización en el electrocardiograma basal, 2) Discapacidad física para la realización de esfuerzo en banda y/o pobre capacidad funcional, 3) Arritmias, 4) Prueba de esfuerzo subóptima / incapacidad de adaptarse a la banda y cambio a estrés farmacológico, 5) Contraindicación para la PE, siendo las más frecuentes la presencia de estenosis aórtica importante sintomática y el descontrol hipertensivo, y por último, 6) motivo no especificado.

La Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo analizada fue la observada en reposo. Esto se hizo con la finalidad de que en caso de que resulte que la fracción de expulsión reducida se relaciona con mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, al ser un valor que puede ser calculado con otros métodos de estudio en reposo como lo es la ecocardiografía, se podría predecir que pacientes están en riesgo incluso antes de realizar el estrés con dipiridamol.

La presencia de infarto se dividió en tres, considerándose anterior si observo un infarto transmural o no transmural exclusivamente en el ápex y segmentos apicales del ventrículo izquierdo, o en cara anterior y/o anteroseptal en cualquiera de sus segmentos. La presencia de infarto transmural o no transmural en cara inferior y/o inferoseptal en cualquiera de sus segmentos se clasifico como inferior. Por último se clasifico como lateral si se encontró un infarto transmural o no transmural en cara anterolateral y/o inferolateral en cualquiera de sus segmentos

Para el análisis se tomó el mayor grado de isquemia observado en el estudio (ausencia de isquemia, isquemia ligera, moderada o grave) independientemente del segmento del VI afectado, si es una zona con o sin infarto, o su extensión.

Las complicaciones cardiovasculares se clasificaron en Angina, Arritmias, Descenso del segmento ST o prueba positiva para isquemia e Hipotensión arterial. Se consideraron secundarias a la prueba con dipiridamol si se presentaron durante la infusión del fármaco o en la etapa de recuperación.

En angina se incluyó cualquier dolor torácico presentando de características típicas o atípicas de isquemia, incluyendo el dolor en epigastrio o mandíbula.

En el apartado de arritmias se incluyó la presencia de extrasístoles ventriculares reportadas como frecuentes, con episodios de bigemismo, trigeminismo o dupletas, y en el caso de que se observaran desde la fase de reposo, se incluyó solo si hubo un franco aumento en su frecuencia durante el estrés o la recuperación. Otras arritmias incluidas en este apartado fueron Taquicardia Ventricular No Sostenida (TVNS), Fibrilación auricular (FA), Taquicardia Supraventricular (TSV) y la presencia de Bloqueo AV de segundo o tercer grado. La aparición de extrasístoles supraventriculares esporádicas o frecuentes no se incluyó en el estudio.

En depresión del segmento ST se incluyó las pruebas que cumplieron criterios electrocardiográficos para isquemia y también aquellas pruebas que presentaron cambios electrocardiográficos sin alcanzar significancia pero reportadas como sugestivas de isquemia.

Se consideró hipotensión arterial si presentó un descenso de la Presión Arterial (PA) $\leq 90/60$ mmHg, con un valor previo mayor a esta, acompañada de síntomas como mareo o cefalea, y que requirió maniobras terapéuticas para su alivio.

Por último, se cuantificó la presentación de efectos adversos no cardiovasculares sin hacer distinción del tipo y por lo tanto sin dar un porcentaje específico.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES ESTUDIADAS

Variable	Tipo	Escala de Medición	Método estadístico	Unidades.
Edad.	Cuantitativa	Razón	Media, DE.	Años
Género	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Femenino/masculino
Sobrepeso u obesidad	Cuantitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
Diabetes mellitus	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
Hipertensión arterial	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
Dislipidemia	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
Cardiopatía Isquémica	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
Infarto de miocardio ≤ 7 d.	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
Tabaquismo	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
EPOC / Asma / SAOS	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
Fibrilación / Flutter auricular	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
Hiperuricemia	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
Presencia de Marcapasos / DAI	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
Exposición de biomasa	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
Evento vascular cerebral previo	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
Enfermedad Arterial Periférica	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
Alcoholismo	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
Consumo de Drogas	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
Enfermedad Renal Crónica	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
Distiroidismo	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
Artritis Reumatoide / LES	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
Valvulopatías	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
Hipertensión Pulmonar primaria	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
Cardiopatía congénita	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
Miocardiopatías	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
Diseccción de aorta	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
Tromboembolia pulmonar	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
Motivo de estrés con dipyridamol	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	BRIHH / Incapacidad física o pobre capacidad funcional / Arritmias / Prueba de esfuerzo subóptima / Contraindicación para PE

Fracción de expulsión en EPM	Cuantitativa	Razón	Media, DE.	Porcentaje
Localización del infarto por EPM	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Ausencia de infarto / Anterior / Inferior / Lateral.
Mayor grado isquemia observado en EPM	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Ausencia de isquemia / ligera / moderada / grave
Presencia de complicación cardiovascular	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
Tipo de complicación cardiovascular	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Angina / Arritmias / Depresión del segmento ST / Hipotensión arterial
Necesidad de hospitalización	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No
Complicación no cardiovascular	Cualitativa	Nominal	Frecuencia, %, χ^2	Si / No

DE: Desviación estándar. %: Porcentaje. χ^2 : Chi Cuadrada.

V. ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA v13 (StataCorp LP, College Station, Tx).

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas, y dependiendo de su normalidad, corroborada por la prueba de Shapiro-Wilk, se describieron con media y desviación estándar, en caso de ser paramétricas, o con mediana y rangos intercuantiles, en caso de ser no paramétricas. De igual manera, tomando en cuenta la normalidad, se hizo un análisis bivariado para las variables cuantitativas por medio de t de Student o U de Mann-Whitney, según correspondiera.

Las variables cualitativas se describieron por medio de frecuencias y porcentajes, mientras que para su análisis bivariado se utilizó la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher, dependiendo del número de eventos recopilados.

Se construyeron modelos de regresión logística para encontrar los factores de riesgo asociados a complicaciones (variable dependiente) durante la prueba de esfuerzo.

En todos los análisis se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$.

VI. RESULTADOS

La población de este estudio se encontró compuesta por 2790 personas, de las cuales podemos destacar que la gran mayoría tuvo fracción de eyección normal (78.3%) y en cuanto a la distribución por género hubo 55.4% hombres y 44.6% mujeres. En cuanto a las comorbilidades podemos destacar que las más frecuentes fueron: Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión Arterial Sistémica, Dislipidemia, Cardiopatía Isquémica conocida y sobrepeso. Los demás factores de riesgo cardiovascular y sociodemográficos se describen en la Tabla 1.

En cuanto a la comparación de las características demográficas y comorbilidades, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la existencia de cardiopatía isquémica previa, dislipidemia, edad y fracción de expulsión, tal y como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 1. Características demográficas en pacientes con estudio de perfusión miocárdica en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” durante el periodo de estudio.

Variable	Total n=2790		FEVI baja ($\leq 40\%$) n = 606 (21.7%)		FEVI conservada ($>40\%$) n = 2184 (78.3%)	
	n	%	n	%	n	%
Hombres	1546	55.4	459	75.7	1087	49.8
Mujeres	1244	44.6	147	24.3	1097	50.2
Diabetes mellitus	1236	44.3	329	54.3	907	41.5
Hipertensión arterial	1895	67.9	396	65.3	1499	68.6
Cardiopatía isquémica	1029	43.2	181	29.9	848	38.8
Sobrepeso u obesidad	329	11.8	48	7.9	281	12.9
Dislipidemia	627	22.5	118	19.5	509	23.3
Infarto agudo de miocardio ≤ 7 d.	60	2.2	19	3.1	41	1.9
Tabaquismo	613	22	166	27.4	447	20.5
EPOC / Asma / SAOS	108	3.9	19	3.1	89	4.0
Fibrilación / Flutter atrial	188	6.7	48	7.9	140	6.4
Hiperuricemia	76	2.72	20	3.3	56	2.6
Marcapasos / DAI	136	4.9	32	5.3	104	4.8
Exposición a biomasa	94	3.4	8	1.3	86	3.9
Enfermedad vascular cerebral	123	4.4	40	6.6	83	3.8
Enfermedad arterial periférica / Aneurisma de la aorta	53	1.9	15	2.5	38	1.7
Alcoholismo	10	0.35	4	0.7	6	0.3
Drogas	11	0.4	6	1.0	5	0.2
Enfermedad renal crónica	187	6.7	55	9.0	132	6.0
Distiroidismo	131	4.7	22	3.6	109	5.0
Artritis Reumatoide / LES	41	1.5	3	0.5	38	1.7
Valvulopatías	85	3.0	22	3.6	63	2.9
Hipertensión pulmonar primaria	4	0.1	1	0.2	3	0.1
Cardiopatía congénita	24	0.9	3	0.5	21	1.0
Miocardiopatía hipertrófica o restrictiva	7	0.3	1	0.2	6	0.3
Diseccción de aorta	2	0.07	0	0	2	0.09
Tromboembolia pulmonar	16	0.6	5	0.8	11	0.5
	n	Media \pm DE	n	Media \pm DE	n	Media \pm DE
Edad (años)	2790	66.1 \pm 10.9	2184	66.7 \pm 10.8	606	64 \pm 10.9
Fracción de eyección (%)	2790	51.2 \pm 12.9	2184	56.5 \pm 5.2	606	29.2 \pm 7.2

DE: desviación estándar. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del sueño. DAI: desfibrilador automático implantable.. LES: Lupus Eritematoso Sistémica.

Tabla 2. Características demográficas en pacientes con estudio de perfusión miocárdica de acuerdo a complicaciones en el Instituto Nacional de Cardiología durante el periodo de estudio

Variable	Sin complicaciones n=2453		Complicaciones n=337		p
	n	%	n	%	
Hombres	1359	55.4	187	55.5	0.97
Mujeres	1094	44.6	150	44.5	
Diabetes mellitus	1092	44.5	144	42.7	0.53
Hipertensión arterial	1653	67.4	242	71.8	0.10
Cardiopatía isquémica	1029	42	175	51.9	0.01
Sobrepeso u obesidad	292	11.9	37	11	0.62
Dislipidemia	531	21.7	96	28.5	0.00
Infarto del miocardio \leq 7 d.	53	2.2	7	2.1	0.92
Tabaquismo	552	22.5	61	18.1	0.06
EPOC / Asma/ SAOS	101	4.1	7	2.1	0.06
Fibrilación / Flutter atrial	168	6.9	20	5.9	0.53
Hiperuricemia	69	2.8	7	2.1	0.8
Marcapasos / DAI	125	5.1	9	2.7	
Exposición a biomasa	72	2.9	14	4.2	
Evento vascular cerebral	95	3.9	13	4.2	
Enfermedad arterial periférica / Aneurisma de la aorta	40	1.6	7	2.1	
Alcoholismo	6	0.24	0	0	
Drogas	7	0.3	0	0	
Enfermedad renal crónica	130	5.3	17	5	
Distiroidismo	85	3.5	14	4.2	
Artritis reumatoide/LES	25	1	5	1.5	
Valvulopatías	54	2.2	9	2.7	
Hipertensión pulmonar primaria	3	0.1	0	0	
Cardiopatía congénita	13	0.5	1	0.3	
Miocardopatía hipertrófica o restrictiva	1	0.04	0	0	
Tromboembolia pulmonar	10	0.4	2	0.6	
	n	Media \pm DE	n	Media \pm DE	p
Edad (años)	2453	65.9 \pm 10.9	337	67.6 \pm 10.7	0.00
Fracción de eyección (%)	2453	51.4 \pm 12.8	337	49.5 \pm 13.8	0.01

En la tabla 3 se detalla la relación entre la fracción de eyección y la presencia de complicaciones. Se pudo observar como del total de complicaciones, el grupo con fracción de eyección baja tuvo el 25.8% del total de complicaciones, mientras que el grupo con fracción de eyección normal tuvo el 74.2%, teniendo este análisis significancia estadística. Cabe resaltar que este porcentaje se refiere al total de complicaciones, sin embargo en el análisis por grupo los de fracción de eyección baja representaron el 16.7% de su grupo contra el 12.9% de los de fracción de eyección normal, lo que significa que las complicaciones fueron más frecuentes en el primer grupo.

Tabla 3. Descripción de la relación entre la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y complicaciones durante el estudio de perfusión miocárdica.

Fracción de eyección	Total		Sin complicaciones		Complicaciones		p
	n	%	n	%	n	%	
Conservada (>40%)	2184	78.3	1934	78.8	250	74.2	0.05
Reducida (≤40%)	606	21.7	519	21.2	87	25.8	

En cuanto a los motivos para la realización de estudio cabe destacar que el más frecuente fue la incapacidad física y/o pobre capacidad funcional (76.5%), seguido de trastornos de la conducción eléctrica incluyendo BRIHH (14.5%) y el cambio de protocolo de esfuerzo (7.7%). Los porcentajes entre subgrupos según FEVI, no difirieron significativamente.

En la tabla 4 se muestra que la presencia de infarto en el estudio de perfusión miocárdica estuvo más relacionada con las complicaciones, ya que en el grupo con infarto hubo 197 complicaciones vs 140 del grupo que no tuvo infarto, con diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 4. Descripción de la presencia de infarto y su relación con complicaciones durante el estudio de perfusión miocárdica en pacientes del Instituto Nacional de Cardiología.

Infarto	Total		Sin complicaciones		Complicaciones		p
	n	%	n	%	n	%	
Ausente	1426	51.1	1286	52.4	140	41.5	0.00
Presente	1364	48.9	1167	47.6	197	58.5	

En la tabla 5 se muestra el grado de isquemia y su relación con las complicaciones, en donde se corroboró que a mayor grado de isquemia se encontraron más complicaciones durante la prueba, a pesar de que la mayor proporción de eventos se encontraron con isquemia ligera.

En la tabla 6 se describe la localización del infarto y la presencia de complicaciones, en donde destaca que el infarto inferior tuvo mayor prevalencia con el 42.4%, mientras que hubo frecuencias muy parecidas entre el infarto anterior y lateral. En todos los análisis de subgrupos se encontraron diferencias significativas entre la localización del infarto y la presencia de complicaciones.

Tabla 5. Descripción del grado de isquemia en estudios de perfusión miocárdica y su relación con la presencia de complicaciones cardiovasculares en pacientes del Instituto Nacional de Cardiología

Variable	Total		Sin complicaciones n=2453		Complicaciones n=337		p
	n	%	n	%	n	%	
Sin isquemia	1465	52.5	1350	55	115	34.1	0.00
Isquemia ligera	900	32.3	778	31.7	122	36.2	
Isquemia moderada	256	9.2	206	8.4	50	14.8	
Isquemia grave	160	5.7	111	4.5	49	14.5	
No especificada	9	0.32	8	0.33	1	0.3	

Tabla 6. Descripción de la localización de infarto y su relación con complicaciones en estudios de perfusión miocárdica en pacientes del Instituto Nacional de Cardiología

Localización del infarto	Total		Sin complicaciones n=2453		Complicaciones n=337		p
	n	%	n	%	n	%	
Anterior	739	26.5	629	25.6	110	32.6	0.00
Inferior	859	30.8	716	29.2	143	42.4	0.00
Lateral	732	26.2	621	25.3	111	32.9	0.00

La diferencia entre la frecuencia de la localización del infarto y el grado de isquemia demostrado en EPM en paciente sometidos a estrés con dipiridamol, es sumamente mayor en cada uno de los apartados en el grupo de FEVI reducida, incluyendo la frecuencia de infartos que comprometen más de una pared ventricular, siendo esto estadísticamente significativo. (Tabla 7)

Tabla 7. Frecuencia de Infarto e isquemia demostrada en el EPM según la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

Característica	FEVI conservada n=2184		FEVI reducida n=606	
	n	%	n	%
Infarto presente	852	39	513	84.6
>1 pared infartada	405	18.5	367	60.5
Infarto Anterior	351	16	388	64
Infarto Inferior	509	23.3	313	51.6
Infarto Lateral	450	20.6	282	46.5
Isquemia ligera	669	30.6	231	38.1
Isquemia moderada	179	8.2	77	12.7
Isquemia Grave	110	5.0	50	8.2

En la tabla 8 se describen las complicaciones encontradas en los estudios de perfusión y se agruparon de acuerdo a la presencia de fracción de expulsión reducida o conservada. La complicación más común fue la presencia de angina, seguida de arritmias y prueba de esfuerzo positiva, mientras que la menos común fue la hipotensión, además cabe destacar que se encontró una baja prevalencia de efectos adversos no cardiovasculares. Se debe destacar que la presencia de arritmias tuvo mayor frecuencia de aparición en los pacientes con fracción de eyección baja. El resto de la descripción se detalla en la tabla 8.

Tabla 8. Descripción del tipo de complicación cardiovascular y su relación con la fracción de expulsión en estudios de perfusión miocárdica en pacientes del Instituto Nacional de Cardiología

Tipo de complicación	Total		FEVI conservada n=2184		FEVI reducida n=606		p
	n	%	n	%	n	%	
Angina	253	9.1	216	9.9	37	6.1	0.00
Arritmias	152	5.5	99	4.5	53	8.8	0.00
Prueba de esfuerzo positiva	187	6.7	153	7	34	5.6	0.22
Hipotensión	11	0.4	7	0.3	4	0.7	0.23
Traslado a urgencias	3	0.1	2	0.1	1	0.1	0.62
Complicaciones no cardiovasculares	609	21.8	509	23.3	100	16.5	0.00

Respecto al tipo de arritmias presentadas, Extrasístoles Ventriculares (EV) frecuentes fue significativamente la de mayor presentación, representando el 90.2% del total. EV represento en el grupo de FEVI conservada el 92% y en el grupo de FEVI reducida el 86.8%. La aparición de Taquicardia Ventricular fue significativamente mayor en el grupo de FEVI reducida en comparación con FEVI conservada (9.4% vs 2%), y represento el 4.65% del total. La arritmia que ocupa el tercer lugar de frecuencia es Taquicardia supraventricular siendo el 2% del total de arritmias (1 caso en FEVI normal y 2 casos en FEVI baja). Los casos de menor frecuencia fue Fibrilación auricular (1 caso – 0.65%), Bloqueo AV de segundo grado Mobitz I (2 casos – 1.3%), Bloqueo AV de segundo grado Mobitz II (0.65%) y Bloqueo AV de tercer grado (0.65%); todos presentados en el grupo de FEVI conservada.

Los porcentajes mencionados anteriormente, se refieren al que ocupan del total de casos en que se presento alguna arritmia, por lo que la prevalencia de cada tipo en el total de estudios analizados es menor. La presencia de EV frecuentes tuvo una frecuencia de 4.9% de los 2790 estudios (7.6% en el grupo de FEVI reducida y 4.2% en FEVI conservada). La prevalencia de Taquicardia ventricular fue de 0.25% (0.82% en FEVI reducida vs 0.09% en FEVI conservada). Por último la prevalencia de Bloqueos AV, Taquicardia supraventricular y fibrilación auricular fue de 0.14%, 0.1%, y 0.035% respectivamente.

Hubo 2 pacientes (0.07% del total, 1 caso en cada grupo) que presentaron como complicación Infarto Agudo del Miocardio sin elevación del segmento ST, y requirieron su traslado al área de urgencias y hospitalización. Cabe mencionar que eran pacientes ya conocidos con cardiopatía

isquémica previamente, y en 1 caso el paciente requirió tratamiento intervencionista coronario y en el otro caso resolución quirúrgica de su enfermedad coronaria en la misma hospitalización, egresando por mejoría en ambos casos. El tercer y último caso que requirió traslado a urgencia y hospitalización, fue un paciente que presentó paroxismo de Fibrilación auricular de respuesta ventricular rápida que desencadenó Edema Agudo Pulmonar y requirió manejo avanzado de la vía aérea, sin embargo, con evolución favorable y egresando por mejoría días después. Por lo tanto, no se reportaron casos de defunciones secundarias o relacionadas al estrés con dipiridamol y EPM durante el periodo de estudio.

Por último, se realizó un modelo de regresión logística el cual fue ajustado por edad y sexo, en el cual se encontraron los factores que predijeron la presencia de complicaciones durante el estudio de perfusión miocárdica. Los siguientes factores fueron los predictores de complicaciones: hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, fracción de eyección baja, cardiopatía isquémica previa y la presencia de infarto del miocardio en el estudio de perfusión miocárdica, teniendo mayor potencia el infarto inferior (OR 2.01, p=0.00)

Tabla 9. Modelo de regresión logística ajustado por edad y sexo para la predicción de complicaciones cardiovasculares durante el EPM y estrés con dipiridamol.

Variable	OR	IC 95%	p
Sobrepeso u obesidad	0.98	0.68-1.41	0.92
Diabetes mellitus	0.93	0.74-1.18	0.58
Hipertensión arterial	1.19	0.92-1.53	0.017
Dislipidemia	1.45	1.12-1.87	0.00
Fracción de eyección baja	1.36	1.04-1.79	0.02
Cardiopatía isquémica conocida	1.54	1.21-1.95	0.00
Infarto agudo de miocardio \leq 7 días	1.01	0.45-2.27	0.96
Tabaquismo	0.75	0.55-1.02	0.07
EPOC / Asma / SAOS	0.48	0.22-1.06	0.07
Fibrilación / Flutter atrial	0.81	0.50-1.32	0.41
Infarto de localización anterior	1.46	1.13-1.87	0.00
Infarto de localización inferior	2.01	1.55-2.59	0.00
Infarto de localización lateral	1.48	1.15-1.91	0.00

En cuanto a la presentación de complicaciones no cardiovasculares, el 21.8% de todos los pacientes presentaron algún efecto adverso, y aunque no se realizó una distinción del tipo de evento ni su porcentaje, el más frecuente fue la cefalea, seguido del mareo y náuseas. Se presentó un solo caso (0.035%) de broncoespasmo clínicamente significativo que remitió con el uso de aminofilina.

VII. DISCUSIÓN

Al tratarse de pacientes con cardiopatía isquémica o sospecha de la misma (motivo de realización de EPM), es esperada la mayor prevalencia observada de factores de riesgo cardiovascular que la vista en la población general.

Respecto a las características basales de la población, se observó que el antecedente de cardiopatía isquémica previa y dislipidemia se relacionó a mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, además de que la población con complicaciones tuvo una tendencia a ser de mayor edad y tener una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor.

A pesar de que el mayor número de casos con complicaciones cardiovasculares se observó en el grupo de FEVI conservada, también este grupo es más grande; por lo que proporcionalmente las complicaciones cardiovasculares fueron más frecuentes en el grupo de FEVI reducida.

La mayor parte de las pruebas de estrés farmacológico con dipiridamol fueron realizadas por la incapacidad física o pobre capacidad funcional de los pacientes para realizar prueba de esfuerzo físico, siendo menos frecuentes otros motivos.

En cuanto a los resultados de los EPM, hubo grandes diferencias entre ambos grupos. El porcentaje de la población que tuvo presencia de infarto fue mayor en el grupo de FEVI reducida, y también lo fue el infarto de más de una pared del ventrículo izquierdo, lo que se traduce en infartos más grandes en el grupo de FEVI reducida que explicarían la disfunción sistólica, pero también podría explicar la mayor probabilidad de complicaciones cardiovasculares en este grupo.

La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo provee mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares durante el estrés farmacológico con dipiridamol, siendo significativamente mayor en la presentación de arritmias, y específicamente las arritmias ventriculares. Los casos de bloqueo AV y fibrilación auricular fueron exclusivos del grupo de FEVI conservada, sin embargo su baja presentación hace difícil sacar conclusiones sobre esta situación. La frecuencia de angina e hipotensión arterial fue menor a la reportada mundialmente, pero la frecuencia de arritmias, Bloqueo AV, descenso del segmento ST e Infarto fue muy similar. No hubo defunciones ni casos de ataque isquémico transitorio.

Dentro de las comorbilidades la hipertensión tuvo una OR de 1.19 con p significativa, lo que indica que solamente por ser hipertensos los pacientes tuvieron mayor probabilidad de tener alguna complicación. Resulta interesante que la dislipidemia estuvo desde el inicio relacionada con mayor riesgo de complicaciones. La FEVI reducida tuvo una OR de 1.36 con p significativa, lo que confirma el propósito principal del estudio, que la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo atribuye más riesgo de complicaciones cardiovasculares. La presencia de infarto en cualquiera de las tres localizaciones se relacionó estadísticamente con mayor riesgo de eventos adversos, sin embargo y para sorpresa, el factor más potente para la predicción de complicaciones fue la presencia de infarto inferior. Por último, como podría esperarse, a mayor grado isquemia en el EPM, se observó una mayor probabilidad de presentar alguna complicación cardiovascular.

La frecuencia de complicaciones no cardiovasculares fue menor a la reportada en otras series, incluyendo la presencia de broncoespasmo.

VIII. LIMITACIONES Y CONSIDERACIONES

Es un estudio transversal con muestra por conveniencia, el cual no fue diseñado para tener el poder estadístico para encontrar las diferencias entre ambos grupos. A pesar de esto, el gran número de muestra puede sobrepasar estas limitaciones.

IX. CONCLUSIONES

Los pacientes con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo reducida ($\leq 40\%$) que se someten a estrés farmacológico con dipiridamol como parte de un estudio de perfusión miocárdica, tiene mayor riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares comparado con pacientes con FEVI conservada ($>40\%$); esto siendo significativamente mayor en la presencia de arritmias ventriculares.

X. BIBLIOGRAFÍA

- Anagnostopoulos, C., Harbinson, M., Kelion, A., Kundley, K., Loong, C. Y., Notghi, A., ... Underwood, S. R. (2003). Procedure guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging. *Nuclear Medicine Communications*, 24(10), 1105–1119. <https://doi.org/10.1097/01.mnm.0000095842.16659.4d>
- Beretta, D. M., & Mut, F. (2009). *Pruebas de estrés farmacológico en cardiología nuclear*. 112–125.
- Bigi, R. (1996). Complications of pharmacologic stress echocardiography in coronary artery disease. *Clinical Cardiology*, 19(10), 776–780. <https://doi.org/10.1002/clc.4960191004>
- Csanz, J. O. S., & Csanz, H. K. (n.d.). *Safety and Performance Guidelines for Pharmacologic Stress Testing in Conjunction with Clinical Cardiac Imaging Procedures*.
- Heller, G. V., Brown, K. A., Landin, R. J., & Haber, S. B. (1997). Safety of early intravenous dipyridamole technetium 99m sestamibi SPECT myocardial perfusion imaging after uncomplicated first myocardial infarction. Early Post MI IV Dipyridamole Study (EPIDS). *American Heart Journal*, 134(1), 105–111. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(97\)70113-3](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(97)70113-3)
- Henzlova, M. J., Duvall, W. L., Einstein, A. J., Travin, M. I., & Verberne, H. J. (2016). ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *Journal of Nuclear Cardiology*, 23(3), 606–639. <https://doi.org/10.1007/s12350-015-0387-x>
- Homma, S., Gilliland, Y., Guiney, T. E., Strauss, H. W., & Boucher, C. A. (1987). Safety of intravenous dipyridamole for stress testing with thallium imaging. *The American Journal of Cardiology*, 59(1), 152–154. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(87\)80089-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(87)80089-9)
- Iskandrian, A. S., Heo, J., Askenase, A., Segal, B. L., & Auerbach, N. (1988). Dipyridamole cardiac imaging. *American Heart Journal*, 115(2), 432–443. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(88\)90492-9](https://doi.org/10.1016/0002-8703(88)90492-9)
- Lee, S. Di, Huang, W. C., Peng, N. J., & Hu, C. (2017). Dipyridamole-induced adverse effects in myocardial perfusion scans: Dynamic evaluation. *IJC Heart and Vasculature*, 14, 14–19. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2016.11.002>
- Leppo, J. A. (1994). Dipyridamole myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 35(4), 730–733. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8151403>
- Meyers, A. M., Topham, L., Ballow, J., Totah, D., & Wilke, R. (2002). Adverse reactions to dipyridamole in patients undergoing stress/rest cardiac perfusion testing. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 30(1), 21–24.
- Pagnanelli, R. A., & Camposano, H. L. (2017). Pharmacologic Stress Testing with Myocardial Perfusion Imaging. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 45(4), 249–252. <https://doi.org/10.2967/jnmt.117.199208>
- Travin, M. I., & Wexler, J. P. (1999). Pharmacological stress testing. *Seminars in Nuclear Medicine*, 29(4), 298–318. [https://doi.org/10.1016/S0001-2998\(99\)80018-X](https://doi.org/10.1016/S0001-2998(99)80018-X)